

Inhalable sedative and hypnotic medicaments, e.g. containing benzodiazepine active agent, having high bioavailability and rapid action

Patent number: DE10130449
Publication date: 2003-01-09
Inventor: SCHMIDT MARTIN (DE); AMEIS GERHARD (DE)
Applicant: SCHMIDT MARTIN (DE); AMEIS GERHARD (DE)
Classification:
- international: **A61K31/5513; A61K31/551; (IPC1-7): A61K9/72; A61K31/5513**
- european: A61K9/00M20B; A61K31/5513
Application number: DE20011030449 20010623
Priority number(s): DE20011030449 20010623

Report a data error here

Abstract of DE10130449

New sedative and hypnotic medicaments are in (or can be converted into) a form suitable for administration to the respiratory tract of humans or animals by inhalation, and comprise active agents and appropriate auxiliaries.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 101 30 449 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 K 9/72
A 61 K 31/5513

⑳ Aktenzeichen: 101 30 449.8
㉔ Anmeldetag: 23. 6. 2001
㉕ Offenlegungstag: 9. 1. 2003

DE 101 30 449 A 1

⑦① **Anmelder:**

Schmidt, Martin, 90427 Nürnberg, DE; Ameis,
Gerhard, 90409 Nürnberg, DE

⑦② **Erfinder:**

gleich Anmelder

⑤⑥ **Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:**

DE	28 39 431 A1
DE	27 54 592 A1
DE	26 56 545 A1
FR	25 93 023 A1
FR	6 003 M
GB	8 98 414 A
US	51 66 202 A
US	46 71 959 A
EP	01 70 260 A2
EP	00 63 827 A1
EP	00 14 958 A2
WO	97 37 708 A1
WO	90 07 333 A1
WO	87 05 210 A1

JP Patent Abstracts of Japan:
2000086478 A;
07233047 A;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ **Inhalierbare Sedativa und Hypnotika für den medizinischen Gebrauch**

⑤⑦ **Problemstellung**

Sedative und Hypnotika (Beruhigungs- und Schlafmittel) werden in der Medizin in Form von Tabletten, Tropfen, Kapseln, Injektoren oder Zäpfchen verabreicht. Besonders bei der oralen Einnahmeform zeigt sich im Vergleich zur Injektionsapplikation ein zeitverzögerter Wirkeintritt des Medikaments, hervorgerufen durch die notwendige Resorptionszeit des Verdauungstraktes.

Bei akuten, insbesondere psychischen Krankheiten mit o. g. Medikamentenindikationen ist die notwendige medikamentöse Selbsthilfe durch den Patienten bei Fehlen einer medizinisch ausgebildeten Person insofern eingeschränkt, als schnell wirkende Selbstinjektionen schwerlich durchführbar sind und Oralselbstmedikationen durch längere Resorptionszeiten die Schnelligkeit des Einsetzens der Krankheitssymptomminderung limitieren.

Problemlösung, Erfindung

Sedativa und Hypnotika werden inhalativ verabreicht, so dass in den Atemwegen, insbesondere pulmonal ein mit der Injektionsapplikation vergleichsweise schneller Wirkeintritt einsetzt.

Anwendungsbeispiele

Diazepam, ein Benzodiazepin und Tranquillatium als Vertreter der Sedativa wird in löslicher Form (zum Beispiel Valiquid[®]-Lösung) durch eine Inhalationsgerätschaft pulmonal appliziert.

DE 101 30 449 A 1



[0001] Vorliegende Erfindung beschreibt eine neuartige Anwendungsvorgang von Medikamenten.

2. Hintergrund und heutiger Stand

[0002] Als Psychopharmaka werden in der Medizin Sedativa und Hypnotika eingesetzt, Synonyme hierfür sind Beruhigungs- und Schlafmittel. Diese grösseren, heterogenen, definitionsbedingt oft ineinandergreifenden Medikamentengruppen beinhalten hauptsächlich die Benzodiazepine und deren Derivate als Hauptvertreter der Tranquillantien oder Tranquilizer, neben beispielsweise anderen Substanzarten, klassifiziert nach chemischen Grundgerüst, Wirksamkeit oder Indikationsgebiet wie Barbiturate, Karbaminsäurederivate, Diphenylmethanderivate, Monoureide, Clinazolone, Phenothiazinderivate, Piperidindione, Chloralhydrate, Glutethimide, Methylprylone, Meprobamate, Zolpideme, Zopiclone oder Neuroleptika, Antidepressiva und Antihistaminika.

[0003] Der Einsatz dieser Medikamente als Sedativum oder als Hypnotikum ist funktionell bedingt, je nach Wirksamkeit, Verweildauer im Organismus (biologische Halbwertszeiten) und Dosierung.

[0004] Bekanntester Vertreter der Tranquillantien ist das Benzodiazepinderivat Diazepam oder Valium®; an Benzodiazepinen als überschaubare Gruppe sollen beispielhaft Sachverhalte erläutert werden.

[0005] Synonyme für Tranquillantien oder Tranquilizer sind Anxiolytika und Ataraktika, welche alle den psychischen Effekt von Angstlösung, Sedierung, Entspannung, Beruhigung und Schlafförderung bewirken. Zusätzlich haben die Benzodiazepine eine, zentral muskelrelaxierende oder myotonolytische (muskelverspannungslösende) und eine antikonvulsive (bei Epileptikern zerebral krampfschwellererhöhende, also anfallsverhindernde) Wirksamkeit.

[0006] Wegen der schlaffördernden Komponente stellen die Benzodiazepine einen Grossteil der Hypnotika dar.

[0007] Die Wirkdauer von Benzodiazepinen im menschlichen Körper wird bestimmt durch die biologische Halbwertszeiten der zugeführten einzelnen Derivate und gegebenenfalls durch deren biologisch und pharmakologisch zusätzlich aktiven Abbauprodukte. Diese Halbwertszeiten kennzeichnen hauptsächlich die Wirksamkeit und entscheiden vornehmlich über die Indikation.

[0008] Der Hauptangriffsort der Benzodiazepine im menschlichen Gehirn ist das limbische System, wobei die von dort ausgehende, emotionsbedingte Aktivierung des "Wachsystems" in der Gehirnstruktur namens Formatio reticularis gedämpft wird.

[0009] Bei höherer Dosierung oder schneller Anflutung, beispielsweise durch intravenöse Injektion (schnelle Bolusinjektion), kann die entsprechende Wirkung durch schnelles Eindringen in den pharmakologischen Verteilungsraum Gehirn stärker ausfallen und es können neben den genannten Wirkungen auch Atemdepression bis hin zu Stupor oder Bewusstlosigkeit auftreten. Die derzeitigen Anwendungsvorgang von Benzodiazepinen, auch generell im weiteren nachfolgenden Sinne Sedativa oder Hypnotika, beschränken sich auf die parenteralen Injektionsformen, enteralen (oral, rektal) oder sublingualen (Mundschleimhaut) Zufuhrarten in entsprechenden Zubereitungsformen wie Injektions- und Infusionslösungen oder Kapseln, Tabletten, Dragees, Tropfen, Zäpfchen, Rektallösungen und Sublingualtabletten.

[0010] Bei Krankheiten, die eine schnelle Wirksamkeit des zur Behandlung einzusetzenden Benzodiazepins oder anderen Sedativums/Hypnotikums erfordern, ist das enterale Applikationsverfahren zwecks Eintritt des gewünschten pharmakologischen Effektes wegen der notwendigen Aufnahmezeit im Magen-Darm-Trakt bis Erreichen der entsprechenden Bioverfügbarkeit zu langsam.

[0011] Bei diesen akuten Erkrankungen muss der Betroffene solange unter seinen Symptomen leiden, bis entweder das selbst zugeführte enterale Medikament wirkt, oder bis eine medizinisch ausgebildete Person, in der Regel ein Arzt, eine schnellwirkende parenterale Applikationsform anwendet, zumal eine Selbstinjektion durch den Patienten aus anwendungstechnischen Gründen meist ausscheidet, ebenso aus Risiken vor nicht beherrschbaren Nebenwirkungen.

[0012] Akut einsetzende Angst- und Unruhesymptome bei vegetativen Dystonien, Persönlichkeitsstörungen, Neurosen, Psychosen und Hyperventilationssyndromen mit subjektiver Atemnot und Muskelverkrampfungen sind Beispiele solcher Erkrankungen.

[0013] Ungünstigerweise treten nicht selten diese Beschwerden in der Öffentlichkeit oder unter grösseren Menschenansammlungen und Stress auf (Klaustrophobie in Aufzügen, Strassenbahn, Rolltreppen, Panikattacken auf belebter Strasse oder Verkrampfungen, Zittern und Atemnot in überfüllten Räumen).

[0014] In solchen öffentlichen Situationen ist eine länger bestehende Krankheitssymptomatik für den Betroffenen sicherlich um so mehr belastend, zumal bei krankheitsbedingter zitternder Einnahme der entsprechenden Bedarfsmedikation via Tropflösung oder Tablette der Patient von möglicherweise ignoranten Beobachtern als Alkoholiker oder Drogensüchtiger verkannt wird.

4. Erfindung

[0015] Die vorliegende Erfindung beschreibt die Anwendung beziehungsweise Zufuhr von Sedativa und Hypnotika, insbesondere Benzodiazepinen und deren Derivate mittels Inhalation in die menschlichen Atemwege zu humanmedizinischen Zwecken, also zur Behandlung von Krankheitsbildern, die durch genannte Stoffe therapiert werden können. Auch prophylaktische, diagnostische und nachsorgende Massnahmen sind denkbar.

[0016] Gemäss den Patentansprüchen werden Sedativa oder Hypnotika, also auch Benzodiazepine beziehungsweise deren Derivate, zum Beispiel Diazepam, welches in gelöster Form vorliegt (Diazepam Tropflösung, Valiquid®) oder auch als Festsubstanz feinstsuspendiert werden kann, durch einen Vernebler in entsprechenden pulmonal gängigen, inhalierbaren Feinnebel oder Aerosol gebracht, ebenso kann eine Dosiervorrichtung, oder ein Pulverinhalator mit pulmonal gängigen Feinstoffen Verwendung finden, welche technisch von den gängigen Inhaliergeräten für Asthmatherapeutika abgeleitet werden können.

[0017] Die so in die Lunge aufgenommenen Sedativa oder Hypnotikasubstanzen werden von den dort befindlichen Oberflächenstrukturen (Bronchialschleimhaut, Alveolarmembranen) aufgenommen und dem Blutkreislauf zugeführt.

[0018] Technisch kann jeglicher Treibmechanismus wie Ultraschallvernebelung, Treibgase oder Pumpeffekt zur Vernebelung führen, die Inhalation kann für den Patienten selbst passiv durch Geräteüberdruck oder durch aktives Saugen des Anwenders oder kombiniert vorgenommen werden.

[0019] Andere Stoffe können den inhalierbaren Benzodia-



zepinen beziehungsweise Sedativa oder Hypnotika beige-
mengt werden, so zum Beispiel galenisch wirksame Sub-
stanzen um den Inhalierapparat selbst oder die pulmonale Re-
sorption zu beeinflussen, auch können inaktive Füllstoffe,
andere oder anders, gleich wie auch ähnlich wirksame Phar-
maka zugesetzt werden.

[0020] Die Atemwegszufuhr ist sowohl via Mund, als
auch durch die Nasenöffnungen möglich. Soweit bei dieser
Wirkstoffzufuhr in der Mundschleimhaut Resorptionen auf-
treten sollten, ist diese Aufnahmeform insofern zu vernach-
lässigen, als beispielsweise das Benzodiazepinderivat Oxa-
zepam in sublingualer Tablettenapplikationsform bereits
derzeitigen Technikstand entspricht und die Mundhöhle
anatomisch dem Verdauungstrakt zuzurechnen ist, wogegen
die Nasenschleimhaut als Teil der Atemwege und Ort mög-
licher Resorptionen von Benzodiazepinen auch neuartig ist.

[0021] Abzugrenzen ist auch die – bereits gemäss des heu-
tigen Technikstandes – inhalative Anwendung von Narko-
tika, also Narkosemitteln, die in der Pharmakologie eine an-
dere Definitions- und Substanzklasse darstellen, deren Ver-
treter beispielsweise anorganische Gase wie Stickoxydul,
Xenon, organische Gase wie Ethylen, Cyclopropan, Acetylen,
des weiteren Etherverbindungen wie Diethylether, Divi-
nylether, Methoxyfluran, Enfluran und Isofluran, aber auch
halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform, Ethyl-
chlorid, Trichlorethylen und Halotan sind.

5. Anwendbarkeit

[0022] Hauptindikationsgebiet sind akute, also schnell zu
therapierende Erkrankungen, die mit Symptomen wie
Angst, Unruhe, Schlafstörungen, Verkrampfungen und sub-
jektiver Atemnot im Rahmen eines Hyperventilationssyn-
droms, auch – mit medizinischer Indikationseinschränkung-
Sedierung im hyperventilatorischen Stadium eines angstbe-
tonten Asthmaanfalles, einhergehen. Der Betroffene kann in
Eigentherapie bei Bedarf das entsprechende Medikament in-
halativ zuführen oder es kann eine zur intravenösen Injek-
tion nicht befugte Hilfsperson, zum Beispiel Rettungsassi-
stent, bis zum Eintreffen eines Arztes mit dessen fernmünd-
lichen Einvernehmen vorthrapieren.

[0023] Auch bei Epileptikern im Anfallsstadium wäre die
inhalative Anwendung von indizierten Benzodiazepinen
durch eine Hilfsperson möglich, indem beispielsweise die
Inhalationsvorrichtung durch ein technisches Hilfsmittel va-
riert wird: Bei krampfenden, bewusstseinsgetrübten Epilep-
siepatienten besteht wegen unkontrollierter Kaumuskulatur-
aktionen die Gefahr von enoralen Eigenbissverletzungen, so
dass idealerweise durch den Helfer ein Bisskeil zwischen
Ober- und Unterkiefer eingebracht werden soll. Kombiniert
man die Verneblervorrichtung mit einem bisskeilförmigen
Inhalationsmundansatzstück (Bisskeil mit innerer integrier-
ter Kanaldüse zur Applikation des Benzodiazepins) kann
während des Krampfanfalls effektiv mit Benzodiazepinen
zur Anfallscouppierung therapiert werden.

[0024] Ähnliche Vorgehensweisen sind bei intubierten Pa-
tienten denkbar, indem durch einen Tubusadapter an der In-
halationsvorrichtung beispielsweise Benzodiazepine bei
entsprechender medizinischer Indikation pulmonal appli-
ziert werden können, so bei momentanen Fehlen eines pa-
renteralen Zugangs (Venenzugangs).

6. Vorteilhafte Wirkung unter Bezugnahme auf den bishi- gen Stand.

[0025] Der Hauptvorteil besteht in der Möglichkeit durch
Eigenanwendung von Sedativa oder Hypnotika, beispiels-
weise Benzodiazepinen, durch den Patienten eine, im Ver-

gleich zum oralen, sublingualen oder rektalen Anwendungs-
verfahren, signifikant schneller vorhandene Bioverfügbar-
keit des Wirkstoffs und somit entsprechenden Wirkspiegel
im Organismus zu erreichen, vor allem aufgrund der bei der
Inhalation vergleichsweise grossen natürlicherweise bereit-
gestellten Resorptionsoberfläche der Lunge.

[0026] Als weitere Vorteile erscheinen die Ausnützung eines
Boluseffektes durch konzentriertere Anflutung des Ge-
hirns nach Inhalation bei schneller pulmonaler Aufnahme
und somit die Möglichkeit durch niedrigere Wirkstoffdosen,
Wirkeffekte vergleichsweise höherer Oral-, Sublingual-
oder Rektaldosen zu erzielen (Dosisreduktion).

[0027] Des weiteren zeigt sich eine höhere Praktikabilität
für den Patienten in Akutsituationen, in denen genannte
Wirkstoffe therapeutisch indiziert sind, vor allem ist eine in
der Öffentlichkeit diskretere Einnahmeform gewährleistet,
vergleichbar mit der Zufuhr von Asthmasprays, welches die
situationsbedingte gesellschaftliche Stigmatisierung von
psychisch Leidenden vermeidet.

[0028] Auch das Wissen des Betroffenen, ein suffizientes,
schnell wirksames Mittel mitführen und gegebenenfalls
selbst problemlos anwenden zu können, reduziert die häufig
noch quälendere Angst, mit einer plötzlich auftretenden
Angstsituation nicht fertig zu werden (Angst vor der Angst),
so dass die prophylaktische Einnahme von genannten Medi-
kamenten reduziert oder vermieden werden kann und somit
auch die Gefahr einer beispielsweise nicht seltenen Ben-
zodiazepinabhängigkeit vermindert wird.

[0029] Ebenfalls zeigt der Einsatz von beispielsweise
Benzodiazepinen als inhalatives Schlafmittel Vorteile ge-
genüber der derzeit gängigen oralen Einnahmeform.
Durch abendliche Nahrungsaufnahme kann die Resorpti-
onszeit der vor zu Bett gehen geschluckten Schlaftablette
derart verzögert werden, dass trotzdem Einschlafstörungen
und am nächsten Morgen durch noch vorhandene Wirkstoff-
spiegel im Körper Müdigkeit vorherrschen (Hang-over); in-
halative Anwendung des Schlafmittels reduziert dieses Ri-
siko.

[0030] Nicht zuletzt wirkt das inhalative Anwendungsver-
fahren hauptsächlich von Benzodiazepinen den leider gene-
rell vorhandenen Abhängigkeitspotential dieser Substanzen
entgegen, insofern, als die derzeitige Zufuhralternativen bei
von den Betroffenen angegeben Angstsyndromen oftmals
Diazepam Tropflösungen darstellen, die von entsprechend
konstellierten, abhängigen Persönlichkeitsstrukturen unter
anderem intravenös missbrauchend konsumiert werden, was
bei einem beispielsweise kompakten Diazepam-Dosieraero-
sol nicht möglich wäre.

7. Beispiel und Ausführung

[0031] Einer 47-jährigen Patientin, leidend an wiederkeh-
renden Hyperventilationstetanien, begleitet mit Akutangst-
zuständen, insbesondere in der Öffentlichkeit wird ein Dia-
zepam-Dosieraerosol zubereitet. In einen leeren handelsüb-
lichen "Asthmaspraybehälter" wird mit Überdruck handels-
übliche DiazepamLösung zusammen mit geeignetem Treib-
gas gebracht, welches der Patientin zur Eigenverwendung
im Bedarfsfall nach entsprechender Aufklärung überlassen
wird. Nach einer Beobachtungszeit von drei Monaten zeigte
sich die Patientin subjektiv erleichtert, ihre Angstattacken
wegen der genannten Vorteile "besser im Griff zu haben".
Objektiv bot die Patientin bei der Untersuchung einen psy-
chisch stabileren Befund.

Patentansprüche

1. Sedativa und Hypnotika für den medizinischen Ge-



brauch, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Sedativa und Hypnotika sich in Zustands- und Zubereitungsformen befinden oder ~~gepfacht~~ ^{gepfacht} werden, die ein Inhalieren in die menschlichen oder tierischen Atemwege, auch in Zusammenwirken mit galenisch, als auch pharmakologisch wirksamen, technischen oder anderen Hilfsmitteln, ermöglichen.

2. Sedativa und Hypnotika nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass insbesondere in einem geeigneten Lösungs- oder Suspensionsmittel befindliche Sedativa und Hypnotika durch einen Vernebler oder Sprayvorrichtung in ein inhalierbares Gemenge (zum Beispiel Aerosol, Nebel), auch mit Zuhilfenahme eines entsprechenden Treibgases, gewandelt werden.

3. Sedativa und Hypnotika nach Patentansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass insbesondere als Feststoff vorliegende Sedativa und Hypnotika durch Oberflächenvergrößerung (Feinpulverisierung) in Zusammenwirken mit einer Vorrichtung (zum Beispiel Pulverinhalator) in Form eines Pulvernebels inhalierbar sind.

4. Sedativa und Hypnotika nach Patentansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass insbesondere Sedativa oder Hypnotika, beispielsweise Benzodiazepine und deren Derivate, als Monosubstanz, als auch in Kombination beliebiger Sedativa oder Hypnotika miteinander und auch mit anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen zu Inhalationszwecken in geeigneter Zubereitungsform genutzt werden können, wobei die Inhalation in die Atemwege durch den Anwender aktiv durch Saugvorgänge, als auch passiv durch Überdruck einer entsprechenden Inhalationsvorrichtung oder kombiniert – durch Mund und/oder Nasenöffnung – generfolgen kann.

5. Sedativa und Hypnotika nach Patentansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Inhalationsvorrichtungen auch in andere Gerätschaften mit anderer Funktion integriert sein oder zusammenwirken können.

40

45

50

55

60

65

